Aus dem städt. Krankenhause Moabit.
(I. innere Abteilung Prof. G. Klemperer.)

Neuere Versuche in der Behandlung der perniziösen Anaemie.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
AN DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

vorgelegt von
Hans Lindenberg
Medizinalpraktikant
aus Berlin.

Tag der Promotion: 14. Oktober 1910.

Referent: Geh. Rat Professor Dr. Kraus.

Hermann Blanke's Spezial-Druckerei für Dissertationen
Kl. Rosenthalerstr. 9 BERLIN C 54 Kl. Rosenthalerstr. 9

Meinen teuren Eltern und
meiner geliebten Braut.

Neuere Versuche in der Behandlung der perniziösen Anaemie.

Die medizinische Literatur der letzten Jahre weist eine grosse Anzahl von Arbeiten auf, die sich mit der Behandlung der perniziösen Anaemie befassen. Es gibt kaum eine therapeutische Richtung, die noch nicht herangezogen worden ist; beinahe jeder neue publizierte Fall bringt auch einen neuen Vorschlag für die Behandlung. Serotherapie und Organotherapie, Radiotherapie und Chemotherapie und natürlich Diaetetik, alles ist versucht worden, und auf jedem Gebiete ist es gelungen, gewisse Erfolge zu erzielen. Sichere Fälle aber einer Dauerheilung sind nur wenige bekannt geworden. Fast alle Autoren können nur berichten, dass sich das Befinden ihrer Patienten unter der von ihnen für gut befundenen Therapie gebessert habe; von endgültigen Heilungen wissen sie nicht zu berichten.

Schon die Tatsache, dass von den vielen empfohlenen Mitteln keines sich eine allgemeine Anerkennung hat erringen können, ist ein deutlicher Beweis dafür, dass d a s Heilmittel eben noch unbekannt ist. Daher ist aber auch das Streben erklärlich, jede sich irgendwie bietende Aussicht, diesem Heilmittel auf die Spur zu kommen, auszunützen, auf die Gefahr hin,

die Mühe nicht mit Erfolg gekrönt zu sehen. Und solche Versuche sind es leider auch, von denen ich nachher zu berichten haben werde.

Das Bild der perniziösen Anaemie, das unter diesem Namen zuerst von Biermer beschrieben und in bezug auf den Blutbefund später von Eichhorst, Laache, Hayem und anderen vervollständigt worden ist, wird übereinstimmend folgendermassen geschildert:

Die Patienten sind matt bis zur Apathie, ihre Gesichtsfarbe und Hautfarbe ist blass, wachsgelb. Häufig werden anaemische Herzgeräusche beobachtet. Nahrungsaufnahme und Verdauung liegen darnieder, der Mageninhalt zeichnet sich durch seinen geringen Gehalt an Salzsäure aus, die oft vollständig fehlt. Kot und Urin zeigen keine abnormen Bestandteile. Auch die Sektion dieser Kranken liefert keinen Befund, der irgendwie aetiologisch zu verwerten wäre. Die Magenschleimhaut ist atrophisch, ebenso der Herzmuskel, das Knochenmark ist in rotes lymphoides Mark verwandelt, in der Leber wird meist starke Siderosis vorhanden sein, alles Befunde, die als Folgen, aber nicht als Ursachen der Krankheit anzusprechen sind.

Das pathognomische Symptom beim Lebenden wie bei der Leiche ist aber die starke Veränderung des Blutes, wie sie besonders der Ausstrich zeigt. Schon bei der Entnahme des Blutes fällt auf, dass das herausquellende Blut wenig Farbstoff enthält, der gleichsam auf dem Plasma schwimmt. Die Zählung ergibt, dass die roten, meist auch die weissen Blutkörperchen an Zahl bedeutend abgenommen haben; die er-

steren sind oft bis auf weniger als $^1/_{10}$ der Norm vermindert.

Der Ausstrich trägt ein ganz eigenartiges Aussehen: Man sieht kaum noch normale rote Blutkörperchen; sie sind vergrössert — Makrozyten —, verkleinert — Mikrozyten —, zerbröckelt in verschiedenartigen Formen — Poikilozyten — und endlich findet man auf der Höhe der Krankheit kernhaltige Formen, ja manchmal sogar Megaloblasten, wie sie im Blute und Knochenmark des Embryos vorkommen, so dass Ehrlich von einem Rückschlag des Blutumbildungsprozesses ins Embryonale gesprochen hat. Dabei ist nach Ansicht der meisten Autoren der Färbeindex der einzelnen roten Blutkörperchen erhöht, was E. Grawitz für einen Irrtum hält; bei der Bestimmung der Zahl der roten Blutkörperchen würden viele der poikilozytischen Bröckel nicht mitgezählt, das in ihnen enthaltene Haemoglobin könne aber nicht aus der Berechnung ausgeschaltet werden.

Die Krankheit zeigt in vielen Fällen Remissionen, die sich in Besserung des Allgemeinbefindens und des Blutbildes äussern; sie tritt schubweise auf und pflegt im Verlaufe einiger Jahre tötlich zu enden.

Dass von E. Grawitz Heilungen beobachtet worden sind, ist bereits erwähnt; auch Dr. H. Hirschfeld hat einen Fall 13 Jahre ohne Remissionen gesehen.

Besteht über den Begriff der perniziösen Anaemie einigermassen Einmütigkeit, so besteht desto grössere Uneinigkeit über ihr Wesen. Es stehen sich in der Hauptsache zwei Richtungen gegenüber. Die ei-

nen, z. B. E. Grawitz und v. Noorden, sehen die perniziöse Anaemie nur als eine besonders schwere Form der gewöhnlichen Anaemieen an, während die anderen sie als eine Krankheit sui generis auffassen. Fast alle sind der Ansicht, dass es nicht möglich ist, alle Fälle von perniziöser Anaemie unter einen Hut zu bringen, was ihre Aetiologie anbetrifft. Es ist hier nicht der Ort, alle darüber aufgestellten Theorieen zu besprechen.

Die Behandlungsmethoden stehen an Mannigfaltigkeit den Erklärungsversuchen nicht nach. Eine wirkliche kausale Therapie zu treiben, war nachweisbar bisher nur in den Fällen möglich, bei denen die Anaemie durch die Einwirkung des Botriocephalus latus hervorgerufen wurden. Durch Extractum filicis maris werden die Anstifter des Uebels entfernt und damit der Heilung der Weg geöffnet.

Da die perniziöse Anaemie sofort als eine Blutkrankheit sich offenbarte oder wenigstens darin die grössten Veränderungen zeigte, lag es nahe, das Blut selbst oder die blutbildenden Organe zunächst beeinflussen zu wollen. Versuche mit Transfusion defibrinierten menschlichen Blutes hat Gusserow bereits im Jahre 1871 gemacht. Ob die fünf Wöchnerinnen, die sämtlich zugrunde gingen, oder auch nur eine von ihnen an perniziöser Anaemie gelitten haben, lässt sich allerdings nicht feststellen. Von den ersten sicheren Fällen von perniziöser Anaemie, die sich unter Transfusionsbehandlung besserten, berichtet Quinke 1877. Bei zweien seiner fünf Fälle trat darnach auffallende Besserung ein. In neuerer Zeit be-

obachtete zunächst Ewald mehrfach Erfolge mit dieser Methode. Der erste Fall, den er veröffentlichte, war besonders eklatant. Ohne grosse Hoffnung auf Erfolg inicierte er einem im tiefsten Koma liegenden Patienten 85 ccm defibrinierten menschlichen Blutes. Der Patient erholte sich mit erstaunlicher Schnelligkeit und war nach verhältnismässig kurzer Zeit imstande, weite Reisen zu machen. Bei einem Recidiv, sechs Monate später, versagte allerdings die Transfusion. Von sechs Fällen, die Morawitz 1907 beschreibt, wurden drei günstig beeinflusst. Er fasst seine Ansicht in die Worte zusammen, dass es Fälle von Anaemie gäbe, in denen Knochenmark, das weder auf den Reiz des eigenen Blutes, noch auf Arsen reagierte, dabei aber noch reaktionsfähig und funktionell kräftig sei, durch eine Transfusion und Zufuhr fremden Blutes zu einer kräftigen Blutbildung wieder angeregt werden könne. Im letzten Jahre veröffentlichte Weber zwei und Sachs einen Fall mit günstigem Ausgange durch Transfusion. Wie diese günstige Wirkung zu erklären ist, darüber sind die Meinungen geteilt. Am meisten vertreten wird die Auffassung, dass das übertragene Blut einen starken Reiz auf die Blutbildung im Knochenmark ausübe. Andere nehmen eine Ueberwindung der im perniziös anaemischen Blute zur Herrschaft gekommenen Haematolysine durch in dem eingeführten gesunden artgleichen enthaltenen Blute vorhandene Haemopoietine an, also gleichsam eine passive Immuniesierung.

Eine Art aktive Immunisierung wurde von Metschnikoff angeregt: er schlug vor, kleine Dosen hae-

molytischer Sera zu inizieren, die in grösserer Dosis einen starken Zerfall der roten Blutkörperchen hervorrufen, so aber gleichsam als Reiz wirken und eine Vermehrung derselben verursachen würden. Diese Annahme wurde von Cantacuzène durch Versuche bestätigt; er konnte nach wiederholter Einspritzung kleiner Dosen haemolytischer Sera jedesmal eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und ein Ansteigen des Haemoglobingehaltes beobachten. In einer Arbeit von Labbé und Salomon aus dem Jahre 1906 werden noch mehrere Fälle von Bielonowsky und von Gourmont und Andrée erwähnt, die alle mit dieser Methode Besserungen erzielt haben. In derselben Arbeit wird erwähnt, dass Rénon und Tixier dazu mit gutem Erfolge Antidiphtherieserum verwendeten. Genauere Zahlenangaben konnte ich leider nicht erhalten, da es mir nicht gelang, die Originalarbeiten, die wohl nicht in Zeitschriften veröffentlicht sind, aufzufinden.

Carnot und Défiandre schlagen den Aderlass vor, nach dem sie in Uebereinstimmung mit anderen eine Besserung des Blutbildes und des Allgemeinbefindens beobachtet haben. Sie wollen dann die frisch angeregten Haematopoietine durch Zufuhr gesunden menschlichen Serums und durch rectale Gaben von Knochenmark unterstützen; der einzige Versuch einer Organotherapie bei der perniziösen Anaemie.

Auf der Annahme von Haemolysinen im Blute als Ursache der perniziösen Anaemie beruht auch der Vorschlag von Reicher und Morgenroth, Cholesterin in Oelemulsion per os zu geben. Diese Au-

toren nehmen an, dass bei den perniziösen Anaemieen verschiedenster Aetiologie Gelegenheit zur Resorption haemolytisch wirksamer Lipoide gegeben sei, die zuerst nur die Erythrozyten im kreisenden Blut schädigten und auflösten, dadurch zunächst einen Reiz auf die blutbildenden Organe ausübten, schliesslich aber diese schwächten und erschöpften. Diesen Lipoiden wiesen sie eine enge Verwandtschaft mit dem Cobralecithid zu, womit sie im Tierversuch Anaemie hervorgerufen hatten. Das Auftreten dieser Anaemie konnte durch Verfütterung von Cholesterin verhindert werden. Reicher und Morgenroth nehmen nun an, dass das bei der perniziösen Anaemie wirksame Toxin Aehnlichkeit mit dem Cobralecithid haben müsse, welche Aehnlichkeit sie aus der gleichen Wirkung folgerten, und versuchten daher auch das gleiche Mittel. Die Lösung wird in Oel gegeben, weil es aus der wässrigen Lösung anscheinend garnicht oder in sehr geringem Masse resorbiert wird. Von den vier Fällen, über die die beiden Autoren berichten, haben sie in dreien gute Erfolge erzielt. Auch G. Klemperer hat, allerdings neben Arsendarreichung, acht Fälle mit Cholesterinzufuhr behandelt, die gute Fortschritte machten. Er bestreitet aber den spezifischen Einfluss des Cholesterins. Er wendet sich zunächst gegen eine Entstehung des Bildes der perniziösen Anaemie durch den Einfluss von Haemolysinen: man müsste Hämoglobinaemie und Haemoglobinurie finden, was beides bei perniziöser Anaemie noch nie nachgewiesen sei. Die Haemosiderosis, die häufig bei der Sektion gefunden werde, beweise nur, dass rote

Blutkörperchen zerstört seien, aber nicht, dass diese Zerstörung auch innerhalb der Blutbahn stattgefunden habe. Als besonderes Bedenken führt er des weiteren an, dass man bei perniziöser Anaemie nicht etwa verminderte Mengen von Cholesterin in dem Blute gefunden habe, sondern eher eine Vermehrung, wie Fr. Simon an drei der Klempererschen Fälle nachgewiesen habe. Wenn aber Klemperer auch eine spezifische Wirkung nicht annimmt, so, meinte er, könne es sich doch um die allgemeine Hemmungswirkung einer antikatalytischen Substanz handeln, die sich gleichsam zwischen Toxin und rotes Blutkörperchen lege, wie, nach einem von M. Jakoby gebrauchten Bilde, der Staub im Schlüsselloch die Umdrehung des Schlüssels verhindert.

Für nicht angängig hält Klemperer die Darreichung in Oel wegen des vielen Patienten ekelhaften Geschmackes, wogegen Reicher ausdrücklich betont, dass seine Patienten es ausnahmslos gut vertragen hätten. Klemperer liess bei seinen Versuchen schmackhafte Mischungen von Sahne und Butter herstellen, die er in täglichen Mengen von 1200 g, davon 1000 g Sahne und 200 g Butter, zubereiten liess und dem Patienten die Aufnahme dieser grossen Fettquantität durch Beigabe von Kognak etc. ermöglichte. Sie erhielten im übrigen gemischte Kost. Da Sahne und Butter als tierische Fette bez. stark fetthaltige Substanzen Cholesterin enthalten, könnte auch deren Darreichung allein als Cholesterintherapie bezeichnet werden.

Der Diaetetik wird von allen, die über perniziöse Anaemie berichten, grösster Wert beigelegt; einige Autoren beschränken sich sogar vollständig darauf und benutzen Arsenpräparate höchstens als Stomachica. Es sind besonders diejenigen, die die Ursache der perniziösen Anaemie in Störungen im Verlauf des Verdauungstraktus sehen. Hunter wies 1888 zuerst eine Giftwirkung vom Darm aus resorbierten Stoffen auf die roten Blutkörperchen nach. Er glaubte auch die Gifte, die er Putrescin und Cadaverin nannte, im Harn aufgefunden zu haben und nahm als sicheres Zeichen der Blutzerstörung die Siderose der Leber an. Dass Blutgifte wirksam sind, wird auch von denen zugegeben, die die perniziöse Anaemie nicht wie Hunter für eine sekundäre Infektionskrankheit als Folge einer Infektion der Mundschleimhaut und des Zahnfleisches halten, sondern für eine primäre, wovon später noch die Rede sein soll.

E. Grawitz legt bei seiner Auffassung vom Wesen der perniziösen Anaemie entscheidenden Wert auf die mangelhafte Salzsäureausscheidung seitens des Magens. Dadurch falle nicht nur die bactericide Kraft der Salzsäure fort, sondern auch das Eiweissmolekül werde nicht bis zu seinen physiologischen Endstufen abgebaut. Vielmehr bleibe es auf einer intermediären Stufe stehen, welche bei ihrer Resorption vergiftend auf die blutbildenden Organe wirke. Er verlangt daher von der Therapie vor allem, dass sie die Verdauung wieder in Ordnung bringe. Anknüpfend an die Beobachtungen des schweizer Arztes Sandoz rät er, zunächst die Behandlung mit täglichen Magen-

spülungen und hohen Eingiessungen zu beginnen. Um dem Fehlen der Salzsäure abzuhelfen, gibt er zu jeder Mahlzeit einige Tropfen. Die Ernährung, in diametralem Gegensatz zu der von Klemperer angewendeten Cholesterindiät, besteht im wesentlichen aus Vegetabilien. Animalisches Eiweiss wird anfangs nur per rectum gegeben. Grawitz nimmt an, dass das so eingeführte Eiweiss vom Darm resorbiert werde, ohne ihn ganz passieren zu müssen, und dass die Reste durch die nächste Spülung weggeschafft würden, so dass sie wenig Gelegenheit zu Fäulnis hätten. In späteren Stadien empfiehlt er Arsen in einfachen Verbindungen, nicht als Spezifikum gegen perniziöse Anaemie, sondern als Anregung für den Blutstoffwechsel überhaupt.

Wie Grawitz in der Diskussion zu G. Klemperers Vortrag in der Berliner Medizinischen Gesellschaft vom 2. 12. 1908 hervorhebt, hat er mit dieser Behandlungsmethode nicht nur Besserungen, sondern auch Heilungen erzielt; er ermahnt besonders, die Behandlung so frühzeitig als möglich zu beginnen, „die Fälle nicht erst perniziös werden zu lassen“, worin ihm Klemperer in seiner Erwiderung zustimmt, obgleich er sich im übrigen mit seiner Theorie der Entstehung und Heilung der perniziösen Anaemie nicht identifiziert.

Auch die Radiotherapie wurde zu Versuchen herangezogen; Heinecke, Milchner und Mosse, Aubertin und Beaujard haben konstatiert, dass sofort nach der Bestrahlung tiefgreifende Veränderungen des Blutes auftraten, besonders eine starke polynucleäre Leuco-

cytose, aber auch eine Vermehrung der roten Blutkörperchen. Sie führen diese Tatsache auf eine starke Reizung des Knochenmarkes zurück; über Dauererfolge wissen sie nicht zu berichten. Hynek hat acht Fälle bestrahlt, davon bei vieren gute Fortschritte gesehen. Plehn beschreibt einen Fall, bei dem er günstige Einwirkung der Röntgenstrahlen feststellt. Jedoch hat dieser Behandlungsmodus sich wenig Freunde erworben.

Die medikamentöse Therapie hat naturgemäss bei der Behandlung der perniziösen Anaemie von jeher eine grosse Rolle gespielt. Die älteren Autoren gaben, wie bei anderen Anaemieen, Eisenpräparate. In der Diskussion zu Klemperers bereits erwähntem Vortrage berichtet Ewald über einen Patienten, den er nach 40 Spritzen Nucleogen in leidlich gebessertem Zustande aus dem Krankenhaus entlassen konnte.

Im vorigen Jahre beschrieb der Norweger Vetlesen einen Fall, in dem er fünf Monate lang täglich 3 Esslöffel Glycerin gegeben hat und ein Ansteigen der Zahl der roten Blutkörperchen von 1 110 000 auf 4 440 000 beobachtet haben will. Da mir der Originalartikel leider nicht zugänglich war, konnte ich seine Begründung dieser merkwürdigen Therapie nicht erfahren; aus dem kurzen deutschen Referat ging sie nicht hervor. Eine weitere Veröffentlichung über die beiden letzterwähnten Versuche ist nicht erfolgt.

Besonderer Beliebtheit erfreuten sich wie bei anderen Krankheiten des Blutes und der Verdauungsorgane die Arsenpräparate, von denen alle Autoren angeben, dass sie entschieden die Blutneubildung gün-

stig beeinflussen und zwar in um so höherem Masse, je mehr Arsen dem Patienten einverleibt werden kann, ohne schwerere Vergiftungserscheinungen hervorzurufen. Daher war die Herstellung von Arsenpräparaten mit verminderter Giftwirkung bei gleicher oder gesteigerter therapeutischer Wirkung für die Therapie der perniziösen Anaemie mit Freuden zu begrüssen. Das Atoxyl, das diese Anforderungen zu erfüllen schien und sich als ein sehr wirksames Präparat erwies bei der Bekämpfung der Schlafkrankheit und in gewissen Grenzen auch der Syphilis, zeigte bald gefährliche Nebenerscheinungen; besonders schwere Schädigungen des Sehorgans. Nachdem es Ehrlich gelungen war, die richtige Konstitutionsformel für das Atoxyl zu finden, wurde in seinem Laboratorium der Acetylester der Arsanilsäure, das Arsacetin, hergestellt, ebenfalls als Mittel gegen Syphilis, nachdem in Tierversuchen seine geringe Giftigkeit dem Atoxyl gegenüber nachgewiesen war.

G. Klemperer nun wendete dies Präparat auch bei der Behandlung der perniziösen Anaemie an und hat damit schöne Erfolge erzielt, über die er in der Berliner Medizinischen Gesellschaft am 2. 12. 1908 berichtete. Er gab zugleich die Gründe an, die ihn bewogen, das ursprünglich als Protozoenmittel gedachte Arsacetin zur Heilung der perniziösen Anaemie zu versuchen. Es sei schon von mehreren Seiten, auch von Ehrlich selbst, die perniziöse Anaemie als eine Infektionskrankheit bezeichnet worden, wenn es auch nicht gelungen wäre, einen Erreger zu entdecken. Besonders gross sei ihre Aehnlichkeit mit einer Tro-

penkrankheit, der Kala Azar, deren Erreger man gefunden habe, während das schubweise Auftreten an die Malaria erinnere. Mit allem Vorbehalt könne man die Vermutung aussprechen, dass auch die perniziöse Anaemie eine Protozoenerkrankung wäre. Bei den geringen Kräften, die uns bisher bei der Bekämpfung der furchtbaren Krankheit zu Gebote ständen, dürfe man auch einen Fingerzeig nicht unbenutzt lassen. Und so hat denn K'emperer das Protozoenmittel Arsacetin in sechs Fällen mit recht gutem Erfolge angewendet, über die er damals berichtete. Alle sechs Patienten verliessen das Krankenhaus nach 5—12 wöchentlichen Kuren, bei denen sie 4,8 bis 10,9 g Arsacetin ohne Auftreten von unerwünschten Nebenumständen erhalten hatten, mit wesentlich besserem Allgemeinbefinden und bedeutend günstigerem Blutbefunde.

Von diesen Patienten ist bisher nur einer ins Krankenhaus zurückgekehrt. Der Arbeiter G. Kaufmann, der am 22. 8. 1908 arbeitsfähig entlassen war, liess sich am 15. 6. 1909 wiederum aufnehmen. Er war sehr matt; die Zahl der roten Blutkörperchen betrug 944 000 bei einem Haemoglobingehalt von 35%. Er wog 58 kg. Er erhielt an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,6 g Arsacetin, nach sechstägiger Pause wurde die Doppeleinspritzung wiederholt, was noch fünfmal geschah. Der Blutbefund machte sehr gute Fortschritte, ebenso das Allgemeinbefinden. Unter dem 11. 8. 09, also acht Wochen nach der Aufnahme, findet sich folgende Eintragung in der Krankengeschichte: Patient fühlt sich wohl,

er hat 8 kg zugenommen. Die Zahl der roten Blutkörperchen ist auf 3 250 000, der Haemoglobingehalt auf 60% gestiegen. Während bei der Aufnahme noch starke Poikilocytose, Makro- und Mikrozyten im Ausstrich zu sehen waren, ist jetzt nur noch geringe Poikilozytose bei sonst normalem Blutbefund vorhanden. Zwei weitere Fälle, die im Krankenhaus Moabit sich der Arsacetinkur unterwarfen, sind besonders dadurch interessant, weil die Behandlung wegen Eintretens leichter Vergiftungserscheinungen abgebrochen werden musste. Ich lasse ihre Krankengeschichten folgen:

1. Der Elektromonteur Hermann Sommerfeld, 40 Jahre, wurde am 28. 12. 1909 aufgenommen mit folgender Anamnese:

Seit Frühjahr 1908 fühlt sich Patient wenig widerstandsfähig und appetitlos. Seit Weihnachten 08 ist sein Teint gelblich, er leidet besonders unter Stuhlverstopfung. Im Jahre 1909 hatte er häufig in Abständen von 8—14 Tagen heftige Schmerzen in der Magengegend, die allmählich kamen und vergingen. Er klagt über grosse Schwäche.

Status: Etwas über mittelgrosser Mann in mässigem Ernährungszustande.

Pulmones: o. B.

Cor.: Grenzen normal; systolisches Geräusch an der Spitze und über der Pulmonalis. II. Aortenton stärker als II. Pulmonalton.

Abdomen: Keine Druckpunkte, keine Resistenzen. Milz und Leber o. B.

2. 1. 1910 Blutuntersuchung:

1 700 000 rote Blutkörperchen
30% Haemoglobin.
Ausstrich: Starke Poikilozytose, Megaloblasten, Gigantoblasten.
Gewicht: 58,5 kg.

Patient ist matt und schläft viel, die Temperatur war manchmal etwas über normal.

3. 1. 1910. Beginn der Arsacetinkur.

Patient erhält bis zum 16. 1. täglich eine Spritze 0,1 : 10,0. 16. 1. 1910. Patient fühlt sich wohler.

1 900 000 rote Blutkörperchen
45% Haemoglobin.
Gewicht: 59,5 kg.

Er erhält nunmehr jeden zweiten Tag zwei Spritzen zu je 0,1 : 10,0.

25. 1. 1910. Wegen leichter Intoxikationserscheinungen (Kribbeln, Trockenheit im Schlunde) wird das Arsacetin bis zum 31. 1. ausgesetzt, dann wieder begonnen. Sie musste aber bereits am 4. 2. 1910 wegen Wiederauftretens der Vergiftungssymptome endgültig abgebrochen werden.

4. 2. 1910. Patient hat sich sichtlich erholt; Blutbefund:

2 400 000 rote Blutkörperchen
50% Haemoglobin.
Gewicht: 61 kg.

Der Patient hat bedeutend besseren Appetit, unter kräftiger Ernährung hebt sich sein Zustand noch weiter.

24. 3. 1910. Blutbefund:

2 256 000 rote Blutkörperchen.

57% Haemoglobin.

Gewicht: 65 kg.

Der Patient verbleibt noch im Krankenhaus; er wird uns im Verlaufe dieser Abhandlung noch einmal begegnen.

2. Frieda Bäumlinger, 18 Jahre, Schneiderin, wurde am 1. 3. 1910 aufgenommen.

Aus der Anamnese: Seit einem halben Jahre leidet Patientin an Schwindelanfällen und Erbrechen, sowie an quälendem Herzklopfen. Patientin klagt über Schwäche, schlechten Schlaf und Appetitlosigkeit.

Status: Schmächtiges, wenig gut genährtes Mädchen. Hautfarbe wachsgelb, leichter Sklerenikterus. Schleimhäute sehr blass.

Pulmones: o. B.

Cor.: Die ersten Töne an allen Ortien unrein. II. Pulmonalton akzentuiert.

Abdomen: Keine Druckpunkte, keine Resistenzen. Milz und Leber nicht vergrössert.

Blutbefund: 1 344 000 rote Blutkörperchen.

40% Haemoglobin.

Hochgradige Aniso- und Poikilozytose; Megalozyten, Megaloblasten. Sie erhält täglich eine Spritze Arsacetin 0,1 : 10,0. 16. 3. 1910. Blutbefund nach 10 Spritzen:

1 287 000 rote Blutkörperchen.

36% Haemoglobin.

Ausstrich unverändert.

Da sich Vergiftungserscheinungen zeigen, welche denen bei Sommerfeld gleichen, wird die Kur nun-

mehr abgebrochen. Auch über diese Patientin wird später des weiteren berichtet werden.

Bis auf den zuletzt berichteten Fall sind also alle mit Arsacetin behandelten Fälle günstig beeinflusst worden. Nachstehende Tabelle, die auch die von Klemperer bereits veröffentlichten Fälle umfasst, soll dies noch weiter veranschaulichen. Auch im letzten Falle wäre vielleicht der Erfolg besser gewesen, wenn die Kur nicht nach Aufnahme so geringer Arsacetinmengen hätte abgebrochen werden müssen.

Name:	Zahl der rot. Blutk. im Anf.	Dauer der Kur	Menge d. Arsacetins	Z. d. rot. Bl. am Schluss
Meissner	500 000	6 Wochen	4,8	1 900 000
Rochlitz	440 000	8 Wochen	6,8	2 320 000
Lorenz	485 000	12 Wochen	10,9	2 100 000
Weiss	800 000	10 Wochen	7,8	2 550 000
Fischer	2 215 000	12 Wochen	9,0	3 400 000
Kaufmann I. Behandl.	2 100 000	5 Wochen	4,8	3 800 000
Kaufmann II. Behandl.	944 000	8 Wochen	7,2	3 250 000
Sommerfeld	1 700 000	5 Wochen	2,8	2 400 000
Bäumlinger	1 344 000	10 Tage	1,0	1 287 000

Zwar sind bei den beiden zuletzt beschriebenen Fällen schwerere Folgen vermieden worden; sie haben aber gezeigt, dass auch das Arsacetin kein ungefährliches Mittel ist. Besonders auffällig erscheint, dass dieselben Mengen, die bei anderen noch gar keine Erscheinungen machen, bei diesen Patienten schon toxisch wirkten, bevor sie noch ihre therapeutischen

Fähigkeiten entwickelten. Diese Eigenschaft des Arsacetins, von manchen Individuen schlecht vertragen zu werden, liess einen Ersatz durch ein ebenso wirksames oder gar wirksameres, aber weniger giftiges Präparat erwünscht erscheinen.

Da veröffentlichte Ehrlich im Dezember 1909 Versuche, die von Hata mit einer neuen, von Dr. Bertheim konstruierten Arsenverbindung, dem Dioxydiamidoarsenobenzol, an Tieren angestellt worden waren. Es war das Präparat Ehrlich-Hata 606, das inzwischen seinen Siegeslauf als Mittel gegen Syphilis angetreten hat. Hata wies seinerzeit seine Avidität für bestimmte Protozoen, besonders die Spirillen der Hühnerspirillose nach. Die Erfolge des Arsacetins in Verbindung mit der Vermutung, auch die perniziöse Anaemie könnte im letzten Grunde eine Protozoenerkrankung sein, haben G. Klemperer bewogen, auch dieses Mittel, sozusagen die fortgeschrittene Stufe des Arsacetins, bei perniziöser Anaemie zu versuchen.

Die dabei angewendete Injektionsmethode, die inzwischen mehrfach modifiziert worden ist, war die von Alt-Uchtspringe angegebene, der 0,3 g des schwefelgelben Pulvers in 10,0 sterilem Wasser und 2,0 bis 2,3 Normalnatronlauge bis zur völligen Lösung verrührte, bis zu 20,0 mit sterilem Wasser nachfüllte und die ganze Masse in zwei Spritzen von je 10,0 kurz nacheinander in beide Glutaeen inicierte. Die Einwirkung dieser Therapia sterilisans magna zeigen die folgenden Krankengeschichten:

3. Sommerfeld (s. Krankengesch. 1.)

18. 5. 10. Patient befindet sich, ganz wohl, ist aber wieder ziemlich matt.

Blutbefund: 2 000 000 rote Blutkörperchen.

59% Haemoglobin.

Gewicht: 66 kg.

Injektion von 0,3 Ehrlich-Hata 606.

Die Temperatur steigt in den folgenden Tagen wiederholt bis 38,8.

20. 5. 10. Injektionsstellen sehr schmerzhaft; diese Schmerzen lassen aber in den folgenden Tagen nach.

6. 6. 10. Blutbefund: 2 500 000 rote Blutkörperchen.

58% Haemoglobin.

Gewicht: 65,5 kg.

18. 6. 10. Allgemeinbefinden wenig verändert.

Blutbefund: 1 850 000 rote Blutkörperchen.

50% Haemoglobin.

Gewicht: 65 kg.

Patient hat also im Verlaufe der Kur an Gewicht abgenommen; auch die Zahl der roten Blutkörperchen und die Haemoglobinmenge ist geringer als vor der Einspritzung.

4. Frl. Bäumlinger (s. Krankengesch. 2).

18. 4. 10. Blutbefund: 2 500 000 rote Blutkörperchen.

58% Haemoglobin.

Einspritzung von 0,3 Ehrlich-Hata 606.

20. 4. 10. Leichte Temperatursteigerung. Injektionsstellen schmerzhaft. Herzklopfen.

Blutbefund: 2 800 000 rote Blutkörperchen.

68% Haemoglobin.

Ausstrich: Poikilozytose, Megalozyten, Mikrozyten.

22. 4. 10. Urticaria an Beuge- und Streckseiten beider Arme.

25. 4. 10. Urticaria abgelaufen.

9. 5. 10. Blutbefund: 2 500 000 rote Blutkörperchen.

56% Haemoglobin.

Patientin hat etwas zugenommen und ist bei gutem Appetit. 14. 6. 10. Patientin ist seit einigen Tagen wenig und sieht schlecht aus.

Blutbefund: 1 725 000 rote Blutkörperchen.

41% Haemoglobin.

5. Emilie Hahn, 44 Jahre. Ehefrau.

Anamnese: Seit Dezember 1908 klagt Patientin über Mattigkeit und Appetitlosigkeit. Seit November 1909 hat sich ihr Zustand derart verschlimmert, dass sie nicht mehr auf die Strasse gehen konnte und an häufigen Schwindelanfällen leidet.

Patientin hat vor 24 Jahren zum letzten Mal geboren.

Status: Wachsartige Blässe der Haut bei schlechtem Ernährungszustande.

Cor.: o. B.

Pulmones: o. B.

Blutbefund: 895 000 rote Blutkörperchen.

38% Haemoglobin.

Ausstrich: Poikilozytose, Megaloblasten.

10. 5. 10. Injektion von Ehrlich-Hata 606.

12. 5. 10. Blutbefund: 1 030 000 rote Blutkörperchen.

28% Haemoglobin.

23. 5. 10. Die Portia zeigt auffällig harte Stellen. Probeexcision. Es ist nicht mit Sicherheit Carcinom nachzuweisen.

5. 6. 10. Blutbefund: 750 000 rote Blutkörperchen.

25% Haemoglobin.

18. 6. 10. Blutbefund: 780 000 rote Blutkörperchen.

20% Haemoglobin.

Das Blutbild im Ausstrich ist unverändert; das Allgemeinbefinden andauernd schlecht.

Dieser Fall ist allerdings nur mit Vorbehalt für die Beurteilung des Heilerfolges des neuen Präparates bei perniziöser Anaemie zu verwenden, da er höchstwahrscheinlich durch ein verdecktes Carcinom kompliziert wird.

6. Selma Boldt, 23 Jahre, Näherin.

Anamnese: Patientin ist seit vier Wochen sehr matt und klagt über Magenschmerzen. Es ist der Umgebung aufgefallen, dass Patientin in letzter Zeit gelblich ausgesehen habe.

Status: gracil gebaute magere Person von fahlgelber, leicht ikterischer Farbe der Haut und der Conjunctiven.

Pulmones: o. B.

Cor.: Grenzen o. B. Lautes systolisches Geräusch an der Spitze. II. Pulmonalton akzentuiert.

Abdomen: Oberbauchgegend druckempfindlich.

Milz und Leber nicht vergrössert.

Blutbefund: 800 000 rote Blutkörperchen.

15% Haemoglobin.

Im Ausstrich: Poikilozytose, Normoblasten, Makrozyten, Megaloblasten.

4. 5. 10. Injektion von 0,3 Ehrlich-Hata 606.

Nachts starke Schmerzen an der Injektionsstelle.

10. 5. 10. Blutbefund: 500 000 rote Blutkörperchen.

15% Haemoglobin.

Häufig Erbrechen. Patientin behält fast nichts bei sich.

1. 6. 10. Blutbefund: 650 000 rote Blutkörperchen.

15% Haemoglobin.

Patientin hat 1,5 kg abgenommen.

Der Appetit ist besser, das Erbrechen hat nachgelassen.

In keinem dieser vier Fällen ist also ein Erfolg zu verzeichnen gewesen. In den drei ersten hob sich das Blutbild zunächst etwas, um sich bald desto mehr zu verschlechtern. Die aufgetretenen Nebenerscheinungen sind wenig angenehm, indessen in keinem Fall bedenklich gewesen. Der Fall Hahn allerdings ist wenig zu verwerten.

Woran es liegt, dass das Präparat bei perniziöser Anaemie so vollständig versagt, während sein Vorgänger so gute Dienste leistet, lässt sich nicht mit Sicherheit sagen. Es macht doch den Eindruck, als ob Arsen, allmählich dem Körper beigebracht, einen grösseren Einfluss bei unserer Krankheit habe, als wenn es in einer grossen Dosis gegeben werde.

Vielleicht ist auch die bisher verwendete Dosis zu gering gewesen. Ist man doch auch bei der Syphilis längst zu grösseren Dosen übergegangen, gibt das Doppelte und mehr.

So wenig man die Wirksamkeit des Arsacetins als einen Beweis für die Urheberschaft von Protozoen bei der perniziösen Anaemie annehmen konnte, ist das Versagen des Ehrlich-Hataschen Präparates als Gegengrund zu verwerten.

Ehrlichs Ansicht geht ja dahin, dass auch die Chemotherapie nicht wahllos vorgehen könne, dass jedes Toxin auch sozusagen sein chemisches Antitoxin finden müsse, um unschädlich zu werden. Während also vielleicht im Arsacetin noch Chemoceptoren vorhanden waren, die sich mit dem Molekülen des bei der perniziösen Anaemie angenommenen Toxins verbinden können, sind solche im „606“ nicht mehr vorhanden.

Solange es aber nicht gelungen ist, d a s Heilmittel zu finden, sind wir darauf angewiesen, von den vielen empfohlenen Linderungsmitteln die erfolgreichsten herauszusuchen. Und da wird uns die Wahl schwer werden, denn jeder Autor hält seine Methode für die beste und kann diese Ansicht mit Erfolgen belegen. Man vergleiche nur die Diät von Grawitz und die, die Klemperer bei der Cholesterinbehandlung gegeben hat! Sie sind beinahe das Gegenteil von einander! Es scheint daraus hervorzugehen, dass es weniger darauf ankommt, in welcher Weise der Patient ernährt wird, als vielmehr, dass er überhaupt so kräftig als möglich ernährt wird. Und daneben wäre

dann eine vorsichtig beobachtete Arsacetinkur anzuraten, da das Arsacetin vorläufig das beste chemische Mittel ist, das wir haben. Doch kann, wie gesagt, auch den anderen therapeutischen Versuchen ihre Berechtigung nicht abgesprochen werden. Welche Heilmethode man auch anwenden mag, die Hauptsache bleibt, sie in einem frühen Stadium der Erkrankung zu versuchen und namentlich die geheilten Patienten unter ständiger Kontrolle des Blutbildes zu halten, um sofort nach Eintritt einer Verschlechterung von Neuem die Heilversuche zu beginnen.

Zum Schluss erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. G. Klemperer für die freundliche Ueberlassung des Materials und Durchsicht dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis.

Alt, Das neueste Ehrlich-Hata-Präparat gegen Syphilis. Münch. medizinische Wochenschrift 1910. Nr. 11.

Aubertin et Beaujard, Action comparée des rayons de Roentgen sur le sang etc. Soc. biol. janvier 1905.

Biermer, Tageblatt der 42. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Dresden 1868, Nr. 8, IX. Sect. S. 173.

Cantacuzène, Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges. Annales Inst. Past. tom. XIV, 1900, S. 978 ff.

Carnot et Mlle. Déflandre, Sur l'activité hématopoïetique du sérum au cours de la régéneration du sang. Contes rendues de l'Académie juilletaoût 1906.

Ehrlich, Chemotherapie und Infektionskrankheiten. Zeitschrift für ärztl. Fortbildung 1909. Nr. 23, S. 721.

Ehrlich und Lazarus, Die perniziöse Anaemie; in Nothnagels Archiv Band VIII, S. 186 ff.

Ewald, Ueber eine unmittelbar lebensrettende Transfusion bei schwerster chronischer Anaemie. Berl. klin. Wochenschrift 1895 Nr. 45. 1896 Nr. 10.

E. Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. Leipzig 1906, S. 273 ff.

Gusserow, Ueber hochgradige Anaemie Schwangerer. Archiv f. Gynaekologie 1871 S. 218 ff.

H. Hirschfeld: Ueber einen 13 Jahre beobachteten Fall von perniziöser Anaemie. Therapie d. Gegenwart 1907. S. 349.

Hunter, Pathology of pernicious anaemia. Lancet 1888 II. S. 555.

Hynek, Sbornik Klinicky VII. 4 1906. Zitiert aus Labbé et Salomon s. u.

G. Klemperer, Zur Behandlung der perniziösen Anaemie. Verhandlungen der Berl. medizin. Gesellschaft vom 2. Dezember 1908. Berl. Klin. Wochenschrift 1908. Nr. 52.

Labbé et Salomon, Révue de Médicine 1908 April—Mai.
Metschnikoff, Semaine médicale 1900 Nr. 23. Annales Inst. Past. tom. XIV. 1900.
Morawitz, Die Behandlung schwerer Anaemieen mit Bluttransfusion. Münch. med. Wochenschrift 1907. S. 767.
v. Noorden, Blutkrankheiten, in Mehrings Lehrbuch d. inneren Medizin 1908. S. 1030.
Plehn, Ueber perniziöse Anaemie. Berl. Klin. Wochenschrift 1907. Nr. 24.
Quinke, Weitere Beobachtungen über perniziöse Anaemie. Archiv für klin. Medizin 1877. Band XX.
Reicher und Morgenroth, Cholesterintherapie bei perniziöser Anaemie. Berl. klin. Wochenschrift 1908 Nr. 41 und 42.
E. Sachs. Zur Behandlung der puerperalen perniziösen Anaemie. Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie 1909 Band 64, S. 336 ff.
Vetlesen, Norsk Magazin f. Laegeod Nr. 12. Zitiert nach der Deutsch. medizin. Wochenschrift 1909 S. 36.
Weber, Archiv für klin. Medizin 1909 Band 96, S. 169.

Lebenslauf.

Verfasser, jüd. Religion, wurde am 13. Januar 1887 zu Berlin als Sohn des Kaufmanns Julius Lindenberg und seiner Frau Marie geb. Unger geboren. Sein Vater starb im Januar 1893. Im April desselben Jahres trat er in die Vorschule des Friedrich-Gymnasiums zu Berlin ein. 1898 verheiratete sich seine Mutter zum zweiten Male mit dem Augenarzt Dr. W. Seeligsohn zu Berlin. Ostern 1899 verliess Verfasser das Friedrich-Gymnasium und besuchte bis zu seinem Ostern 1905 absolvierten Abiturienten-Examen das Köllnische Gymnasium. Er wurde darauf an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikuliert, widmete sich dort dem Studium der Medizin und bestand Ende des Sommer-Semesters 1907 das Tentamen physicum. Von den klinischen Semestern studierte er das erste in München, die beiden folgenden wiederum in Berlin, die zwei letzten in Freiburg i. B., wo er am 10. Mai 1910 das Staatsexamen beendigte.

Während dieser Zeit besuchte er die Vorlesungen folgender Herren Professoren:

1) Vor dem Physicum: der Herren Professoren Drude, Engelmann, Fischer, Gabriel, Hertwig, Nagel, Salkowsky, H. Virchow und Waldeyer.

2) Nach dem Physicum:

a. München: der Herren Professoren von Müller, Klausner, von Tappeiner.

b. Berlin: der Herren Professoren von Bardeleben, Bier, Bumm, B. Fränkel, Lesser, Nagel, Oestreich, Orth, Passow, Rubner, Schmieden, Strassmann, Ziehen.

c. Freiburg: der Herren Professoren Aschoff, Axenfeld, de la Camp, Bäumler, Hoche, Kraske, Krönig, Oberst, Salge, Stock, Straub.